

**Schnellmethode der Kreatininbestimmung
zur Diagnose und Beurteilung
der Urämie beim Hund**

Manfred Mauer

Aus der Medizinischen Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. K. Ullrich

Schnellmethode der Kreatininbestimmung zur

Diagnose und Beurteilung der Urämie beim Hund



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Manfred Mauer
Tierarzt
aus
Schweinfurt

München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. K. Z i p f

Referent: Professor Dr. K. U l l r i c h

Tag der Promotion: 25. Juli 1958

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Schrifttum	3
1. Der Reststickstoff des Blutes	3
2. Kreatiningehalt des Blutes	4
C. Eigene Untersuchungen	10
1. Bestimmungsmethoden	10
2. Prinzip der Kreatininbestimmung	12
3. Benötigte Chemikalien	12
4. Ausführung der Kreatininbestimmung	13
Kreatininbestimmung im Blut von Hunden mit Urämie	14
Kreatininbestimmung im Blut von Hunden mit verschiedenen Krankheiten	21
D. Diskussion	26
E. Zusammenfassung	28
F. Verzeichnis des Schrifttums	30
G. Lebenslauf	34

A. Einleitung

Unter den Haustieren leidet der Hund am häufigsten an Nierenkrankheiten. Bei ihm entwickelt sich oft aus chronischen Erkrankungen der Nieren eine Urämie. Von den chronischen Nierenleiden des Hundes, die vermehrt in einer Harnvergiftung enden, sei an erster Stelle die chronisch interstitielle Nephritis genannt. Aber auch aus Krankheiten der abführenden Harnwege oder deren Umgebung, die zu Stenosen führen und den Harnabfluß behindern, kann sich sekundär eine Harnvergiftung entwickeln.

Das Wesen der echten Urämie oder Harnvergiftung liegt in Allgemeinstörungen, die durch die Retention harnpflichtiger Stoffe im Blut und im Gewebe infolge unzureichender Nierenleistung hervorgerufen werden.

Für den erfahrenen Tierarzt bietet die Diagnose der Urämie im fortgeschrittenen Stadium beim Hund keine besonderen Schwierigkeiten, da schon allein auf Grund der klinischen Symptome, wie Mattigkeit, abnormer Durst, Appetitlosigkeit, Erbrechen, urinöser Mundgeruch, geschwürige Veränderungen der Mundschleimhaut, Abmagerung und im Grenzfall blutiger Kot, Kußmaul'sche Atmung und schwankender Gang das Endstadium einer Harnvergiftung im allgemeinen erkannt werden kann. Jedoch sind diese Symptome keineswegs immer in ihrer Gesamtheit vorhanden. Sie können gelegentlich nur undeutlich ausgeprägt sein oder erst kurz vor dem Tod des Tieres in Erscheinung treten. Das klinische Bild zeigt somit nur ungenau das wirklich erreichte Ausmaß einer Harnvergiftung an.

Die erwähnten Symptome sind auch nicht pathognomisch für Urämie. Es gehen manchmal Vergiftungen mit solchen Allgemeinerscheinungen einher, ebenso Erkrankungen durch Fremdkörper im Magen- und Darmtrakt sowie fortgeschrittene Leberkrankheiten. Nach B e c h e r (1) ist das Bild der Urämie der Phenolvergiftung sehr ähnlich.

Allgemeinsymptome wie bei einer Harnvergiftung können aber auch im Verlauf anderer interner Krankheiten des Hundes auftreten. Es seien einige dieser Krankheiten genannt: Diabetes mellitus und -insipidus, Leptospirose, akute, nicht infektiöse und infektiöse Nephritiden, Hydrometra, Pyometra, Geschwülste der Bauchhöhle und Herzinsuffizienz.

Aus dem Harnbefund allein lassen sich nur unsichere Schlüsse auf den jeweiligen Grad einer Niereninsuffizienz und einer Retention von harnpflichtigen

Stoffen im Blut und Gewebe ziehen. Zur Erleichterung der Prognosestellung im Verlauf einer Urämie ist es aber von sehr großer Wichtigkeit, das bereits erreichte Ausmaß der Nierenschädigung und die Funktionstüchtigkeit der Nieren beurteilen zu können. Dies geschieht durch die Bestimmung des Reststickstoffes oder seiner Fraktionen im Blut. Deshalb werden auch in der Tiermedizin in steigendem Maß chemische Untersuchungen des Blutes auf Fraktionen des Reststickstoffes durchgeführt.

M e t h n e r (21) berichtet über die Blutharnstoffbestimmung mit dem Ureometer nach Kowarski bei Tieren, insbesondere bei Hunden, nachdem schon zahlreiche Autoren vor ihm auf die Bedeutung dieser Untersuchung hingewiesen hatten. Diese stellt heute vor allem für die Kleintierpraxis ein wertvolles diagnostisches und prognostisches Hilfsmittel dar.

Nach F e l d k e (8) ist die Bestimmung des Kreatininspiegels im Blut zur Beurteilung der Nierenfunktion zuverlässiger als die des Harnstoffwertes. Der Kreatininblutspiegel soll nämlich im Gegensatz zum Harnstoffgehalt des Blutes von der Eiweißzufuhr und Dehydration nicht wesentlich beeinflusst werden. Außerdem findet sich unter pathologischen Bedingungen eine merkbare Kreatininretention nur bei stark geschädigter Nierenfunktion (H a h n und M e y e r, 12).

Ausgehend von der Tatsache, daß Kreatinin mit Pikrinsäure im alkalischen Medium eine orangerote Färbung gibt (J a f f é, 15), wurde eine zur schnellen Orientierung sehr geeignete Methode der Bestimmung des Kreatiningehalts des Blutserums aufgenommen. Allerdings wird bei der Ausführung dieser Untersuchungsmethode die orangerote Färbung auch noch durch andere Stoffe mit verursacht. Der Kreatiningehalt kann daher zwar rasch und auf einfachste Weise, jedoch nur annähernd bestimmt werden.

Zur Ausführung der Kreatininbestimmung sind weder eine besondere Apparatur noch kostspielige Reagenzien erforderlich. Da mit dieser Methode so rasch, einfach und verhältnismäßig sicher zu arbeiten ist, dürfte sie in der tierärztlichen Praxis Diagnose und Prognose der Urämie wesentlich erleichtern. Darüber hinaus wären durch diese Bestimmung andere, mit ähnlichen Symptomen verlaufende Krankheiten gut von einer Harnvergiftung abzugrenzen.

B. S c h r i f t t u m

1. Der Reststickstoff des Blutes

Eine Niereninsuffizienz, die im Stadium der Urämie klinisch am ausgeprägtesten in Erscheinung tritt, geht immer mit einer Zunahme des Reststickstoffes im Blut einher.

Nach H o f f (14) bedeutet der Anstieg des Reststickstoffes im Blutserum eine Erhöhung des nicht kolloidalen Stickstoffes, der nach Ausfällung der Eiweißkörper und Lipide als Rest im Filtrat durch Stickstoffbestimmung gefunden wird. Er gibt für die normale Zusammensetzung des Reststickstoffes beim Menschen folgende ungefähre Werte an:

Harnstoff -N-	15 - 18 mg%
freie Aminosäure -N-	5 - 7 "
gebundene Aminosäure -N-	3 "
Harnsäure -N-	1 - 2 "
Kreatin -N-	1,5 "
Kreatinin -N-	0,5 "

Der Reststickstoff oder seine einzelnen Fraktionen werden in mg%, das bedeutet mg pro 100 ccm Blut oder Serum, angegeben.

Normalerweise schwankt der Reststickstoffgehalt des menschlichen Blutes zwischen 20 und 40 mg% (H o f f, 14) (H a l l m a n n, 13).

Bei den Haustieren teilt sich der Reststickstoff nach S c h e u n e r t - T r a u t m a n n (28) folgendermaßen auf:

Harnstoff -N-	8 - 25 mg%
Kreatin/Kreatinin -N-	4 - 10 "
Aminosäure -N-	5 - 10 "
Harnsäure -N-	0,7- 2,5 "

Neben diesen Hauptanteilen werden unter den Stoffwechselprodukten Hippursäure, Purinbasen und Allantoin zum Reststickstoff gerechnet, ferner Stoffe wie Cholin, Histamin und Indikan und andere gepaarte Schwefelsäuren.

Für den Gesamt-Reststickstoff geben obige Autoren bei den Haussäugetieren einen Schwankungsbereich zwischen 20 und 43 mg% an. Für die einzelnen Tierarten haben S c h e u n e r t und v o n P e l c h r z i m (29) Reststickstoffwerte

ermittelt:

Hund	22,2 - 32,4 mg%
Schaf	21,8 - 42,9 "
Rind	23,8 - 39,4 "
Pferd	21,4 - 30,0 "
Schwein	25,0 - 40,0 "
Vögel	24,0 - 66,6 "

Der Reststickstoffgehalt des Blutes kann außer bei Insuffizienz der Nieren und Stenosen der abführenden Harnwege in erster Linie auch bei solchen Krankheiten eine mäßige Vermehrung erfahren, in deren Verlauf ein gesteigerter Zerfall von Eiweiß im Körper stattfindet. Es liegt bei letzteren also keine anatomische oder funktionelle Schädigung der Nieren vor. Aus diesem Grund spricht man hier auch von einer extrarenalen Azotämie. M e t h n e r (21) berichtete bereits ausführlich über die Ursachen und Krankheiten, die zu Reststickstoff-erhöhungen im Blut führen, weshalb ich hier nicht mehr näher darauf eingehen möchte.

2. Kreatiningehalt des Blutes

Kreatin und Kreatinin entstehen aus der Aminosäure Arginin gemeinsam mit Glykokoll und einem Methylgruppen liefernden und Übertragenden System. Sie kommen beide im Muskel vor, wo sie in Verbindung mit der Phosphorsäure bei der Muskelkontraktion eine wichtige Rolle spielen. Das Kreatin wird zum großen Teil als Kreatinin im Harn ausgeschieden (S c h e u n e r t - T r a u t - m a n n , 28). Kreatinin ist somit auch eine Stoffwechselschlacke und lediglich ein Umwandlungsprodukt des im Stoffwechsel primär gebildeten Kreatins.

Nach L i n n e w e h (19) erfolgt eine Kreatininbildung aus Kreatin in der Niere nicht, so daß die Tätigkeit der Niere wohl allein auf die Ausscheidung des im Blut kreisenden Kreatinins beschränkt bleibt. Die Höhe des endogenen Kreatinins ist beim Einzelindividuum eine konstante.

In der Literatur sind die Angaben über die normale Höhe des Kreatininblutspiegels beim Menschen recht unterschiedlich und wenig übereinstimmend. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, daß die üblichen Bestimmungsmethoden auf der Jaffé'schen Farbreaktion des Kreatinins aufgebaut sind, bei der außer Kreatinin noch andere Stoffe im Blut die Reaktion mitbewirken.

B e h r e und B e n e d i c t (2) gehen sogar auf Grund dieser Tatsache so

weit, daß sie das Vorkommen des Kreatinins im normalen Blut anzweifeln oder annehmen, daß es doch nur in solch geringer Menge vorkommt, die weit unterhalb der kolorimetrischen Werte liegt.

V o l h a r d und B e c h e r (31) und zahlreiche andere Autoren nehmen auch noch das Vorhandensein anderer Stoffe im Blut an, welche die Jaffé'sche Reaktion mitmachen. V o l h a r d und B e c h e r (31) geben für den normalen Kreatiningehalt des Serums 1,8 - 2,0 mg% an. Nach R i e s s e r (27) liegt der Normalwert des Kreatinins im Plasma zwischen 0,7 und 1,3 mg%. S c h w a l b und H e n s e l (30) geben für Gesunde einen Serumgehalt zwischen 0,4 und 1,2 mg% an. M y e r s (23) spricht von einem normalen Blutkreatiningehalt des Menschen zwischen 1 und 2 mg%. Für das Gesamtblut (feste Bestandteile und Plasma) sind nach F r a n k e (10) 1 bis 2 mg% normal, G r o s s e - B r o c k h o f f (11) geben etwa 2,5 mg% an.

Aus einer Tabelle über die normale chemische Zusammensetzung des menschlichen Gesamtblutes und Blutserums von L i c k i n t (17) ist zu entnehmen, daß zwischen dem Kreatiningehalt von Serum oder Vollblut kein Unterschied besteht. Der normale Gehalt für beide beträgt 0,8 - 2,0 mg%.

Nach B o h n und H a h n (4) ist der tatsächliche Kreatininspiegel des Blutes normal 0,5 - 0,8 mg%. Diese Autoren weisen auch darauf hin, daß bei den gewöhnlichen Bestimmungsmethoden regelmäßig große Mengen kreatininähnlicher Stoffe mitbestimmt werden. Was das im einzelnen für Stoffe sind, ist nicht genau bekannt.

Über den Kreatiningehalt des Blutes unserer Haustiere finden sich in der Literatur fast keine Angaben.

Vom Reststickstoffgehalt des Blutes bei den Haussäufern entfallen etwa 4 - 10 mg% auf Kreatin/Kreatinin-Stickstoff (S c h e u n e r t - T r a u t - m a n n, 28).

Der Mittelwert des Kreatinins für Rinderblutserum beträgt 1,07 mg% (H a h n und M e y e r, 12).

Erhöhung des Kreatininblutspiegels bei Erkrankungen

Den Nieren fällt innerhalb des Kreatin-Kreatininstoffwechsels die Aufgabe zu, durch Ausscheidung überschüssigen Kreatinins den Blutspiegel auf konstanter Höhe zu halten. Sie besitzen, wie P o p p e r und M a n d e l (25) annehmen, normalerweise eine starke Konzentrationsfähigkeit für das Kreatinin, weil die Kreatininwerte im Harn trotz oft erheblich schwankender Harn-

menge in ziemlich engen Grenzen eingehalten werden. Daher gehen Erkrankungen, die die Konzentrationsfähigkeit der Nieren wesentlich herabsetzen, zwangsläufig mit einer Steigerung des Kreatininblutspiegels über die Norm einher.

Nach F r a n k e (10) ist das Kreatinin im Blut erhöht bei chronischer Nephritis, Urämie, Oligurie und Anurie, aber auch postoperativ, bei Morbus Addison, beim diabetischen Koma, nach V o l h a r d und B e c h e r (31) ebenfalls bei der akuten gelben Leberatrophie. H a l l m a n n (13) gibt an, daß außer bei Niereninsuffizienz und Harnverhaltung auch bei kardialer Dekompensation und beim Darmverschluß Kreatininerhöhungen im Serum vorkommen.

Bei der Schrumpfniere des Menschen, sowie bei akuten nekrotisierenden Nephrosen infolge An- oder Oligurie, maligner Sklerose und chronischer Glomerulonephritis kommt es auch zum Anstieg des Blutkreatinins. Bei der benignen Sklerose sollen nach R o s e n b e r g (zitiert von Volhard und Becher im Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, 31) ab und zu geringe Steigerungen beobachtet werden, besonders, wenn Komplikationen, in der Hauptsache kardiale Insuffizienz, hinzukommen. Kreatininwerte bis 35 mg% sollen bei schwerer Niereninsuffizienz vorkommen (F o l i n, F e i g l, R o s e n b e r g, zitiert nach V o l h a r d und B e c h e r, 31). B e c h e r (1) führt die leichte Zunahme des Serumkreatininwertes, die manchmal bei der essentiellen Hypertonie des Menschen auftritt, auf eine vermehrte Bildung von Kreatinin zurück, nicht auf eine Niereninsuffizienz, weil bei essentieller Hypertonie die Herzarbeit gesteigert ist und bei der Muskelarbeit u.a. auch Kreatininphosphorsäure gespalten wird. Auch B o h n und H a h n (4) berichten von einer geringen Erhöhung des Blutkreatininspiegels beim roten Hochdruck des Menschen.

Es ist zu erwarten, daß ebenfalls beim Hund im Verlauf von Nierenkrankheiten, die von einer wesentlichen Ausscheidungsinsuffizienz begleitet sind, Steigerungen des Kreatininblutspiegels eintreten.

Beziehungen zwischen der Erhöhung von Kreatinin, Harnstoff und andere Reststickstofffraktionen im Blut bei Erkrankungen

Erhöht sich bei Nierenkrankheiten der Reststickstoff des Blutes, so steigen seine einzelnen Hauptfraktionen nicht parallel zueinander an. Vielmehr steht je nach Art und Grad der Erkrankung der Anstieg bestimmter Reststickstoffanteile im Vordergrund.

Bei einer Niereninsuffizienz erhöht sich zu Beginn die Harnsäure im Blut, dann erfolgt der Anstieg des Kreatinins und des Harnstoffes, der mengenmäßig den größten Anteil bei der Erhöhung des Reststickstoffes stellt (H o f f, 14).

Nach G r o s s e - B r o c k h o f f (11) steht der Anstieg der aromatischen Oxyssäuren und des Kreatinins bei Schrumpfnieren beim Menschen vielfach an erster Stelle. Bei der akuten Glomerulonephritis kommt es meist als erstes zum Anstieg der Harnsäure, dann zum Anstieg des Harnstoffstickstoffes und erst zuletzt zum Anstieg der aromatischen Oxyssäuren und des Kreatinins. Auch V o l h a r d und B e c h e r (31) weisen auf den vorausgehenden Harnsäure- und Harnstoffanstieg bei der akuten Glomerulonephritis des Menschen hin, bevor sich der Kreatininblutspiegel erhöht. Zuletzt kommt der Indikananstieg. Tritt völlige Anurie oder hochgradige Oligurie ein, so steigen alle harnfähigen Stoffe im Blut mehr oder weniger parallel an. Bei chronischer Glomerulonephritis besteht nicht selten eine initiale Hyperkreatininämie vor dem Harnstoffanstieg (V o l h a r d und B e c h e r, 31). Bei mechanischer Anurie steigen Kreatinin, Harnstoff und Indikan gleichmäßig an.

Ebenso tritt infolge der An- oder Oligurie bei den akuten nekrotisierenden Nephrosen eine parallele Steigerung des Kreatinins mit den anderen Eiweißschlacken ein (V o l h a r d und B e c h e r, 31).

Es scheint gerade bei den chronischen Nierenleiden, wobei besonders häufig große Anteile von Nierengewebe für dauernd ausfallen, der Kreatininanstieg im Vordergrund zu stehen.

Vorzüge der Kreatininbestimmung gegenüber der Bestimmung anderer Reststickstofffraktionen zum Erkennen einer ernsthaften Nierenschwäche

Anhand des Blutkreatininspiegels kann der Grad und die Bedeutung einer Ausscheidungsinsuffizienz der Nieren sehr genau erkannt werden. Eine wesentliche Kreatininvermehrung im Blut deutet auf eine folgenschwere Nierenschwäche hin und wir können im Verlauf einer echten Urämie auf Grund des Kreatininspiegels voraussagen, ob eine Behandlung noch Aussichten auf Heilung zuläßt oder nicht.

Die Höhe des Serumkreatinins orientiert uns nach V o l h a r d und B e c h e r (31) über die Schwere einer Niereninsuffizienz und die Gefahr der echten Urämie besser als Reststickstoff, Harnstoff und Harnsäure. P o p p e r und M a n d e l (25) berichten, daß eine Steigerung des Serumkreatinins über die Norm stets dem Grade einer Ausscheidungsinsuffizienz parallel geht. Eine Vermehrung anderer Substanzen, die zur Beurteilung einer Niereninsuffizienz dienen, wie Harnsäure und Harnstoff, ist viel größeren Schwankungen unterworfen; sie wird von P o p p e r und M a n d e l (25) vor Erhöhung des Serumkreatinins nie beobachtet, jedoch nicht selten eine vorhergehende, zum Teil schon erhebliche Retention des Kreatinins.

So soll der Kreatininspiegel des Blutes ein außerordentlich empfindliches Maß der Niereninsuffizienz bedeuten und zur Erkennung der beginnenden Niereninsuffizienz der Bestimmung des übrigen Reststickstoffes überlegen sein (P o p p e r, M a n d e l, M a y e r, 25).

Der Kreatininspiegel wird nach F e l d k e (8), wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, im Gegensatz zum Harnstoffgehalt des Blutes von der Eiweißzufuhr und dem Ausmaß der Dehydration nicht wesentlich beeinflusst. Dies dürfte vielleicht auch ein Grund dafür sein, daß die Vermehrung des Kreatinins im Blut viel geringeren Schwankungen unterworfen ist, als die anderer Substanzen, die zur Beurteilung einer Niereninsuffizienz Verwendung finden.

Schließlich sei noch erwähnt, daß außer der Harnstoffbestimmung auch das Indikan als guter Gradmesser für die Schwere einer Niereninsuffizienz sehr geeignet ist. Hierbei müssen aber zunächst schwere Störungen von Seiten des Darmkanals ausgeschlossen werden, was beim Diagnostizieren Zeit rauben würde.

V o l h a r d und B e c h e r (31) weisen auf das ähnliche Verhalten von Kreatinin und Indikan oder aromatischer Darmfäulnisprodukte bei Nierenkranken hin. Zur Beurteilung der Schwere einer Niereninsuffizienz und der Gefahr der echten Urämie halten sie die Indikan- und Xanthoproteinreaktion noch geeigneter.

Nach B ö t t c h e r (5) ist die Indikanbestimmung im Blut bei Hunden im Verlauf von schweren Nierenkrankheiten sehr aufschlußreich im Hinblick auf den Ausgang der Krankheit. Dem Indikananstieg geht eine Zunahme der Urämiesymptome parallel.

Aus dem Literaturstudium geht deutlich der Wert der Kreatininbestimmung im Blut zur Diagnose und Prognose der Urämie hervor.

Mit jeder wesentlichen Ausscheidungsinsuffizienz der Nieren erhöhen sich nämlich im Blut auch die Werte des Kreatinins neben denen anderer Reststickstofffraktionen. Besonders hohe Kreatininwerte finden sich bei der echten Urämie, da diese stets mit einer hochgradigen Niereninsuffizienz verläuft.

Die Vermehrung des Kreatinins im Blut ist viel geringeren Schwankungen unterworfen als die anderer, zur Beurteilung einer Niereninsuffizienz verwendeter Substanzen und deshalb ein empfindliches Maß für die Niereninsuffizienz.

Diese Tatsachen dürften auch für die Verhältnisse beim Hund ihre Gültigkeit behalten.

Bei meinen Untersuchungen kam es mir besonders darauf an, ob aus der Höhe des Blutkreatininspiegels die Diagnose der Hundenurämie gesichert und eine zuverlässige Prognose gestellt werden kann.

C. Eigene Untersuchungen

1. Bestimmungsmethoden

Bei einer Ausscheidungsinsuffizienz der Nieren steigen alle Fraktionen des Reststickstoffes an. Zum Erkennen einer Nierenschwäche ist in der Tiermedizin die Harnstoffbestimmung die gebräuchlichste Methode. Deshalb verglich ich mit den von mir gefundenen Kreatininwerten den Harnstoffspiegel des Blutes. Der Harnstoff wurde nach der Bromlaugenmethode mit Hilfe des Ureometers nach Kowarski bestimmt (M e t h n e r , 21).

Die Untersuchungen des Blutes auf seinen Kreatiningehalt führte ich mit einer Schnellmethode durch, die bereits in der Humanmedizin beschrieben (P o p p e r , M a n d e l und M a y e r , 25) und ausgeführt wurde. Das Verfahren ist weitestgehend vereinfacht, so daß weder viele oder kostspielige Reagenzien und Apparate benötigt werden, noch durch die Bestimmung kostbare Zeit beansprucht wird. Es stützt sich auf die Jaffé'sche Farbreaktion, die nicht spezifisch für Kreatinin ist, da hierbei auch noch andere Jaffé-positive, nicht näher bekannte Substanzen im Blut erfaßt werden. Nach diesem Verfahren wird somit ein relativ zu hoher Wert bestimmt und nicht der wahre Kreatinin-Blutspiegel (B o h n und H a h n , 4, V o l h a r d und B e c h e r , 31, M i l l e r , D u b o s , 22).

Kreatin zeigt die Jaffé'sche Reaktion nicht, so daß durch diese Reaktion das Kreatinin streng vom Kreatin getrennt wird.

Obwohl also durch diese Methode ein falscher, zu hoher Kreatininwert bestimmt wird, ändert sich nichts an der Tatsache, daß anhand dieses scheinbaren Wertes sichere prognostische Aussagen über den Stand einer Niereninsuffizienz oder Urämie gemacht werden können. Es ist demnach eine rein qualitative Bestimmungsmethode. Der tatsächliche Kreatiningehalt des Blutes oder der Anteil des Kreatinins am Gesamtreststickstoff kann mit dieser Methode nicht festgestellt werden.

D e V r i e s und v a n D a a t s e l a a r (33) führten eine Bestimmung ein, bei der das Kreatinin zunächst an die Aluminiumerde Frankonid KL absorbiert wird. Sehr wahrscheinlich werden andere Jaffé-positive Stoffe nicht an Frankonid absorbiert, so daß mit dieser Methode der wahre Kreatiningehalt bestimmt werden kann. Dies wurde bisher anderweitig nicht veröffentlicht.

Sonstige Verwendung des Kreatinins in der Nierendiagnostik

In der humanmedizinischen Literatur werden noch andere Bestimmungsverfahren beschrieben, so u.a. die quantitative Bestimmung nach L i e b und Z a - c h e r l (18), die auch auf der Jaffé'schen Farbreaktion aufgebaut ist und bei der die Rotfärbung kolorimetrisch verglichen wird. Außerdem mißt man dem Kreatinin in der Nierendiagnostik Bedeutung bei zur Beurteilung der Glomerulusfiltration, wozu es besonders geeignet ist, da seine Ausscheidung keinerlei Beeinflussung durch den Tubulusapparat mehr unterliegen soll (S c h w a l b und H e n s e l , 30, B r o d , 6). Auch die Rückresorption des Kreatinins in die Tubuli ist sehr gering, bzw. fehlt ganz (G r o s s e - B r o c k h o f f , 11).

Unter der Creatinin-Clearance (Klärung, Reinigung) ist die Eliminationsfähigkeit der Nieren für das endogene Kreatinin zu verstehen. Es sind aus dem Verhalten der Blut- und Harnkonzentration und der Harnausscheidungs- menge in der Zeiteinheit Rückschlüsse auf Glomerulusfiltrat und Nierenge- samtdurchblutung möglich. Nach H o f f (14) und anderen Autoren erfolgt aber eine zusätzliche Sekretion des Kreatinins im Tubulus, was eine Ein- schränkung in der Verwendung der Creatinin-Clearance zur Bestimmung des Glomerulusfiltrates bedeuten würde.

Mit der von mir angewandten Schnellmethode der Kreatininbestimmung im Blut soll folgendes Verhältnis zwischen dem Kreatiningehalt des Plasmas und der Kreatinin-Clearance gefunden werden:

Kreatiningehalt des Plasmas:

unter	10	mg	pro Liter
von	10 - 20	mg	pro Liter
"	20 - 50	mg	" "
"	50 - 100	mg	" "

Kreatinin-Clearance:

sicher ungestört
nicht oder leicht gestört
mäßig gestört
ernstlich gestört

Die Tubuli des Hundes sind für das Kreatinin impermeabel, wofür R e h - b e r g (26) den experimentellen Beweis erbracht. Somit sind beim Hund noch bessere Voraussetzungen für die Durchführung der Kreatinin- Clearance- probe gegeben als beim Menschen. Sie wurde auch schon verwendet in der Tiermedizin, ist aber sehr schwierig auszuführen und für praktische Zwecke kaum geeignet.

2. Prinzip der Kreatininbestimmung

Kreatinin gibt mit alkalischer Pikratauflösung eine orangerote Farbe, die um so intensiver erscheint, je mehr Kreatinin vorhanden ist. Die Intensität der Färbung soll der Menge des Kreatinins exakt proportional sein (F o l i n, 9, F r a n k e, 10). Es ist nicht aufgeklärt, was bei dieser Reaktion mit dem Kreatinin geschieht. Ebenso fehlt für die Annahme, daß bei der Reaktion die Pikrinsäure zur Pikraminsäure reduziert wird, der sichere Beweis (F e i g l, und W e i s e, 7, B e n e d i c t und O s t e r b e r g, 3).

Zum Plasma oder Serum des zu untersuchenden Blutes wird eine alkalische Pikratauflösung hinzugegeben, ebenso zu den Standardkreatininlösungen mit bekanntem Kreatiningehalt und die orangerote Verfärbung des Serums oder Plasmas wird dann mit der der Standardlösungen optisch verglichen.

3. Benötigte Chemikalien

Reine Pikrinsäure
gereinigtes Kreatinin
Toluol
Titrisol-Natronlauge
destilliertes Wasser

Herstellung der alkalischen Pikratauflösung

Man löst 3,2 g reine Pikrinsäure in einem Liter 0,15 n-Natronlauge. Zu diesem Zweck werden zunächst 3,2 g reine Pikrinsäure abgewogen, wobei beim Arbeiten mit der Pikrinsäure Vorsicht zu walten hat, da diese stoßempfindlich ist. Dann gibt man die abgewogene Pikrinsäure vorsichtig zu 150 ccm Titrisol-Natronlauge (40,005 g NaOH für 1 Liter n/1 Lösung, Indikator Methylorange MERCK), die in einem Gefäß bereitgestellt sind. Während mit destilliertem Wasser auf 1000 ccm aufgefüllt wird, geht die Pikrinsäure fast vollständig in Lösung. Der Rest wird durch Auf- und Abkippen des Behälters ganz aufgelöst. Die Lösung wird in dunklen Flaschen kühl aufbewahrt und ist so ungefähr 2 Monate haltbar.

Herstellung der Standardkreatininlösungen

Es werden 100 mg gereinigtes Kreatinin abgewogen und in 100 ccm destilliertem Wasser aufgelöst. Mit dieser Ausgangslösung werden die Kreatininstandardlösungen hergestellt. Dies geschieht auf folgende Weise:

1 ccm Ausgangslösung mit Aqua dest. auf 100 ccm auffüllen									
2	"	"	"	"	"	100	"	"	"
5	"	"	"	"	"	100	"	"	"
10	"	"	"	"	"	100	"	"	"

So erhält man Lösungen von 10, 20, 50 und 100 mg Kreatinin in einem Liter. Zu jeder dieser 4 Lösungen wird 1 ccm Toluol hinzugegeben; sie werden im Kühlschrank aufbewahrt.

4. Ausführung der Kreatininbestimmung

Gewinnung des Serums

Die Blutentnahme erfolgt beim Hund aus der Vena saphena oder Vena cephalica antibrachii und es werden etwa 4 ccm Blut benötigt, um später 0,5 ccm sauberes, klares Serum daraus gewinnen zu können. Das Blut läßt man gleich bei der Entnahme in ein sauberes Zentrifugenröhrchen fließen, das anschließend zentrifugiert wird. Es soll sofort zentrifugiert werden, damit ein möglichst klares Serum gewonnen werden kann. Nach mindestens 5 Minuten langem Zentrifugieren vergewissert man sich, ob sich das Serum ganz oben abgeschieden hat und löst, falls nötig, die Speckschicht, worauf sich dann durch erneutes Zentrifugieren das Serum zuoberst abscheidet.

Die eigentliche Bestimmung

Von 6 farblosen Reagenzgläsern gleicher Glasqualität, die in einem Gestell bereit stehen, werden in das erste 0,5 ccm Aqua destillata, in das zweite 0,5 ccm des zu untersuchenden Serums (sauber überpipettieren, damit es klar bleibt) und in die übrigen je 0,5 ccm der 4 Kreatininstandardlösungen pipettiert. Darauf gibt man zu jedem der 6 Reagenzgläser 2 ccm der alkalischen Pikratauflösung und schüttelt jedes Reagenzgläschen, um den Inhalt zu durchmischen. Die Gläser läßt man ungefähr 10 Minuten lang im Halter stehen, währenddessen man die Verfärbung beobachtet. Nun wird die Farbe des Reagenzglases mit dem zu untersuchenden Serum mit der Färbung der 4 Kreatininstandardlösungen und der des Gläschens mit dem destillierten Wasser verglichen und der Kreatiningehalt des Serums geschätzt.

Bei hoher Kreatininkonzentration des zu untersuchenden Blutes tritt schon nach zwei bis fünf Minuten eine ganz deutliche orangerote Verfärbung auf.

Das Kreatinin kann auch aus dem Heparin-Plasma bestimmt werden. Von mir eigens darauf angelegte Prüfungen, ob die Kreatininbestimmung im Heparin-Plasma oder im Serum günstiger sei, verliefen so, daß ich schließlich die Bestimmung im Serum vorzog. Das Heparin-Plasma setzte sich nämlich nur sehr langsam ab und war nie so klar wie das Serum. Außerdem mußten dazu erst Röhrchen mit Heparin beschickt werden. Ich fand im Heparin-Plasma oder auch im Serum des gleichen Blutes keine unterschiedlichen Kreatininwerte. Der Kreatininwert änderte sich auch nicht, wenn vom gleichen Serum einen Tag später eine Untersuchung durchgeführt wurde.

Kreatininbestimmung im Blut von Hunden mit Urämie

Bei diesen Untersuchungen kam es mir vor allem darauf an, festzustellen, ob allein auf Grund des Kreatiningehaltes des Blutes wichtige und sichere Aussagen über den Grad und Ausgang einer Urämie zu machen sind. Ich verglich die Höhe des Kreatininspiegels mit dem Harnstoffgehalt, um durch die Harnstoffwerte die Niereninsuffizienz bestätigt zu bekommen. Außerdem zog ich den Harnbefund, soweit es mir möglich war, zum Vergleich heran.

Die Bildung von Kreatinin aus dem Kreatin ist konstant. Deshalb ist anzunehmen, daß eine Erhöhung des Kreatininblutspiegels auf einer verminderten Ausscheidung von Kreatinin beruht. Das bedeutet weiterhin, daß die Nieren nicht imstande sind, den normalen Kreatiningehalt des Blutes aufrecht zu erhalten und daß wohl auch die Glomerulusfiltration herabgesetzt ist, da nämlich das Kreatinin zum weitaus größten Teil über diesen Weg ausgeschieden wird.

Sehr hohe Kreatinin- und Harnstoffwerte kommen zwangsläufig bei weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz, wie diese vor allem bei der echten Urämie vorliegt, vor. Beim Hund nimmt die chronisch interstitielle Nephritis oder Schrumpfniere unter den Nierenerkrankungen am häufigsten ihren Ausgang in Urämie. Unter den Infektionskrankheiten des Hundes verursachen vor allem die Leptospirose und Staupe manchmal schwere Nierenschäden, woraus sich später eine Harnvergiftung entwickeln kann.

Die von mir untersuchten und in den folgenden Tabellen aufgeführten Hunde stellen Fälle der Medizinischen Tierklinik dar.

Der Kreatinin- und Harnstoffgehalt des Blutes bei Hunden mit hochgradiger

Urämie

a) Werte von 100 mg pro Liter und mehr Kreatinin

Nr.	Signalement:	Harnstoff- geh. in mg%:	Kreatinin- geh. in mg/l:	Harnbefund:
1	Schäferhund ml. 9 Jahre	750	100	1009; 6, E++, Blz+
2	Schäferhund ml. 10 Jahre	560	100	
3	Fox-Terrier wbl. 6 1/2 Jahre	520	über 100	
4	Schäferhund ml. 8 Jahre	440	100	1006; 5,5 E+, Blz++, Bakt+
5	Spitz ml. 6 Jahre	420	100	
6	Schnauzer ml. 11 Jahre	900	über 100	1011; 5, E+++, Er++, L+, Blz+, Nz+
7	Schäferbastard ml., 9 Jahre	800	über 100	
8	Schäferhund wbl. 8 Jahre	500	100	1012; 5,5, E+++, Er+, Blz+, Nz+, Bakt+
9	Greyhound ml. 2 1/2 Jahre	1040	über 100	1011; 5,5, E+, Bakt++, Blz++, L++, Nz+
10	Fox-Bastard ml. 9 Jahre	480	100	1010; 8, E++, Nz++, Blz+, L++
11	Dackel wbl. 8 Jahre	520	100	
12	Scotch-Terr. ml. 8 1/2 Jahre	540	100	1015; 5, Blz+
13	Dackel ml. 10 Jahre	520	100	
14	Schäferhund ml. 7 1/2 Jahre	560	100	1008; 5, E+, Blz+
15	Irish-Setter ml. 9 Jahre	480	100	1011; 5,5 E+++, Blz+
16	Schäferhund ml. 8 Jahre	560	100	1015; 5,5, E+, L++, Blz++, Nz+
17	Fox-Terrier wbl. 10 Jahre	500	100	
18	Wachtelhund ml. 9 1/2 Jahre	680	100	1007; 5, E++, Nz++, L+

Erklärungen der Abkürzungen in der Spalte "Harnbefund" für alle Tabellen:

Spezifisches Gewicht	Hyaline Zylinder (hy.Zyl)
Reaktion, pH-Werte	Erythrozyten (Er)
Eiweiß (E)	Leukozyten (L)
Zucker (Z)	Hämoglobin (Hb)
Nierenzellen (Nz)	Bakterien (Bakt)
Blasenzellen (Blz)	Tripelphosphat (T)
Granulierte Zylinder (gr.Zyl)	Galle (G)

Die Tiere hatten außer im Fall 9 alle ein höheres Alter. Dies ist ohne weiteres verständlich, weil die chronisch interstitielle Nephritis nach N i e - b e r l e und C o h r s (24) bei über acht Jahre alten Hunden fast zur Regel wird. Nach W i r t h (32) zeigen 50 - 60% der älteren Hunde im Leben Harnveränderungen von Nierenentzündungen.

Die klinischen Symptome deuteten bei sämtlichen Hunden auf eine Harnvergiftung oder mindestens auf chronisch interstitielle Nephritis hin, wenngleich nicht immer die gesamten Symptome vorhanden waren.

Die Harnbefunde wiesen durchwegs ein vermindertes, zum Teil sogar ein erheblich erniedrigtes spezifisches Gewicht auf. Der Harn enthielt wenig oder gar keine Nierenzellen, ebenso war der Eiweißgehalt zumeist nur gering.

Diesen wenig aufschlußreichen Harnbefunden stehen in der Tabelle die enorm erhöhten Harnstoffwerte gegenüber.

Die Fälle Nr. 6, 7 und 9 mit über 100 mg Kreatinin pro Liter zeigen unwahrscheinlich hohe Harnstoffwerte. Eine zweite Harnstoffbestimmung bei Fall 6 am folgenden Tag ergab 912 mg%. Am nächsten Tag starb das Tier. Die Sektion und die histologische Untersuchung ergaben chronische Schrumpfnieren mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen. Auch bei Fall 9, bei dem ich den höchsten Harnstoffwert bestimmte, wurden am vorausgehenden Tag 1060 mg% Harnstoff ermittelt. Der Hund wurde eingeschläfert. Der histologische Befund ergab chronisch interstitielle Nephritis.

K l a r e n b e c k (16) fand als höchsten Harnstoffwert 945 mg% bei einem Hund mit Urämie. M e t h n e r (21) stellte bei einem nierenkranken Hund 770 mg% und M a i r (20) als Höchstwert 760 mg% Harnstoff im Blut eines Hundes mit Harnvergiftung fest.

Bei Fall 1 stieg der Harnstoff in einem Tag von 620 auf 750 mg%, am nächsten Tag starb der Patient. Auch bei Fall 4 erhöhte sich der Harnstoff innerhalb

einiger Tage von 440 auf 500 mg%, so daß das Tier eingeschläfert werden mußte.

Die erste Untersuchung des Blutes bei Fall 8 ergab einen Kreatiningehalt zwischen 50 und 100 mg pro Liter bei 360 mg% Harnstoff. Vier Tage später wurden 100 mg pro Liter und 500 mg% Harnstoff ermittelt. Noch am gleichen Tag kam es zum Exitus. Die Sektion ergab an den Nieren eine Verwischung der Rinden-Markzone mit deutlichem Hervortreten der Glomeruli. Der histologische Nierenbefund: Paraamyloidose der Glomeruli; Ausfüllung der Harnkanälchen mit Eiweißzylindern. Bei Fall 6 sah ich in einem Tag den Harnstoff von 480 auf 600 mg% ansteigen später starb das Tier. Auch bei Fall 12 stieg der Harnstoff in einem Tag von 490 auf 540 mg%, worauf es zum Exitus des Tieres kam. Die Sektion ergab eine doppelseitige Schrumpfniere.

Bei acht von den in der Tabelle aufgeführten Tieren (Nr. 1, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 17) kam es zum Exitus. Sieben Hunde mußten eingeschläfert werden, da keine Aussicht auf Heilung bestand (Nr. 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15). Von drei Hunden ist über den Ausgang der Erkrankung nichts bekannt (Nr. 3, 5, 18). Sie wurden nicht wieder vorgestellt und es ist anzunehmen, daß auch sie gestorben sind.

Bei allen angeführten Patienten dürfte wohl kaum eine Aussicht auf Heilung bestanden haben. Die Harnstoffwerte betrugen alle weit über 400 mg%.

M e t h n e r (21) gibt an, daß Blutharnstoffwerte ab 500 mg% beim Hund keine Hoffnung auf Heilung mehr zulassen. Ich ermittelte bei 14 der 18 Hunde Blutkreatininwerte von 100 mg pro Liter. Bei den übrigen vier, von denen drei (Nr. 6, 7, 9) bereits sehr hohe Harnstoffwerte zeigten, stellte ich eine Steigerung des Blutkreatinins auf über 100 mg pro Liter fest. Es ergab sich bei diesen Versuchen, daß bei Kreatininerhöhungen im Blut von 100 und mehr mg pro Liter eine hochgradige Urämie vorliegt, die unheilbar ist und bald zum Tode führt.

b) Werte zwischen 50 und 100 mg Kreatinin pro Liter

Nr.	Signalement:	Harnstoff- geh. in mg%	Kreatinin- geh. in mg/l:	Harnbefund:
1	Dackel wbl. 10 Jahre	680	über 50	1010; 5,5, E++, Blz++, g Zyt+, Nz++, Bakt++++, Lt+
2	Gebirgsschweißhd. wbl., 1 3/4 Jahre	640	fast 100	1018; 5, E++, Hb+, Blz++, Nz+, Bakt++
3	Schnauzer-Bastard ml., 9 Jahre	480	fast 100	1007; 6, E++, Blz++
4	Scotch-Terrier wbl. 5 Jahre	400	über 50	
5	Chow-Chow ml. 11 Jahre	230	zwischen 50 + 100	1004; 6, E+, Blz+
6	Airedale-Terrier wbl. 11 Jahre	400	über 50	
7	Rottweiler ml. 8 Jahre	200	über 50	1015; 6, E+++
8	Irish-Setter ml. 8 Jahre	420	über 50	1017; 6, E++++, Blz++, Bakt++++, Lt++
9	Schäferhund ml. 10 Jahre	400	fast 100	1008; 5,5, E+, Blz++, Nz+
10	Schnauzer wbl. 8 Jahre	480	über 50	1012; 6, E++, Blz++

Es handelte sich hier auch durchwegs um alte Hunde mit Ausnahme von Fall 2.

Die klinischen Symptome machten in allen Fällen das Vorliegen einer Urämie wahrscheinlich.

Das spezifische Gewicht der Harnre war erniedrigt, der Eiweißgehalt meist gering. Nierenzellen fehlten ganz oder waren nur wenig im Harn vorhanden.

Harnstoffwerte wurden ermittelt zwischen 200 und 680 mg%. Der Kreatiningehalt betrug stets mehr als 50 mg pro Liter. Er erreichte aber nie 100 mg pro Liter.

In zwei Tagen stieg bei Hund Nr. 5 der Harnstoff von 144 auf 230 mg%. Am nächsten Tag erfolgte der Exitus. Die Sektion und die histopathologische Untersuchung ergaben chronisch interstitielle Nephritis, Prostatahypertrophie und Balkenblase. Ebenso starb auch Hund Nr. 7 mit verhältnismäßig niedriger Harnstoffretention am folgenden Tag. In beiden Fällen war aber der Kreatininwert stark erhöht, so daß es sich hierbei vielleicht um eine der Harnstoffretention vorausseilende Kreatininerhöhung im Blut handelte, wie sie von verschiedenen Autoren beim Menschen beobachtet wurde (P o p p e r und M a n d e l, 25,

Grosse-Brockhoff, 11). Beide Hunde zeigten nämlich schon länger Symptome einer schweren Nierenschwäche, wie aus den Vorberichten zu entnehmen war.

Bei Fall 2, 3 und 9 kam es ebenfalls nach einigen Tagen zum Tod. Die übrigen Tiere (Nr. 1, 4, 6, 8, 10) wurden eingeschlafert, da sich die klinischen Symptome immer mehr verschlechterten.

Die Schwere der Urämie war hier ebenfalls nicht aus den Harnbefunden zu erkennen. Auch die Harnstoffwerte hatten eine große Schwankungsbreite. Nur die Kreatininwerte lagen immer über 50 mg pro Liter. Nach dem bereits angegebenen Verhältnis zwischen Kreatiningehalt des Blutes und Kreatinin-Clearance bedeuten aber Kreatininblutwerte zwischen 50 und 100 mg pro Liter eine ernsthafte Störung der Ausscheidung. Liegen die Kreatininwerte im Blut über 50 mg pro Liter, dann handelt es sich um eine schwere, unheilbare Urämie.

Der Kreatinin- und Harnstoffgehalt des Blutes bei Hunden mit mittelgradiger Niereninsuffizienz

a) Werte über 20 mg Kreatinin pro Liter

Nr.	Signalement:	Harn- stoffgeh. in mg%:	Kreati- ningeh. in mg/l:	Harnbefund:
1	Schäferhund ml., 9 Jahre	320	über 20	1026; 8, E+++ , Hb+, Er++, L+++ , Blz+, Nz+, Bakt++
2	Schäferhund ml., 11 Monate	220	über 20	1006; 5,5, Blz+, Nz+, Bakt+
3	Rottweiler ml. 8 Jahre	140	über 20	
4	Schäferhund ml. 11 Jahre	164	fast 50	
5	Schäferhund ml. 9 Jahre	120	über 20	
6	Boxer ml. 8 Jahre	360	fast 50	1016; 5,5, E+, Nz++++, L+++ , Bakt+++
7	Fox-Terrier ml. 10 Jahre	200	über 20	
8	Boxer ml. 7 Jahre	240	fast 50	1016; 5,5, Blz+, Nz++++, gr. Zyl+, hy.Zyl+, L+++ , Er+

Außer bei Fall 2 hatten die Hunde ein hohes Alter.

Es lagen zum Teil recht charakteristische klinische Symptome einer Niereninsuffizienz vor.

Aus den Harnbefunden konnten keine Schlüsse gezogen werden auf die Schwere der Niereninsuffizienz. So zeigte der Hund Nr. 1 ein normales spezifisches Gewicht.

Die ermittelten Harnstoffwerte lagen zwischen 120 und 320 mg%. M e t h n e r (21) spricht ab 100 mg% Harnstoff im Blut von einer manifesten Niereninsuffizienz, so daß es sich nach ihm hier bei sämtlichen Hunden um eine solche Insuffizienz handelt. Die Kreatininwerte betrugen auch alle über 20, zum Teil fast 50 mg pro Liter. Das bedeutet, daß in allen Fällen die Kreatinin-Clearance mäßig gestört war.

Fall 1 zeigte seit einigen Monaten starke Beschwerden im Harnabsatz (tropfenweise) infolge eines Prostata Tumors. Während des Klinikaufenthaltes verweigerte das Tier das Futter, wobei es aber sehr großen Durst zeigte. Es war sehr matt und setzte meistens einen rötlichen, trüben Harn ab. Die innerhalb drei Wochen viermal vorgenommene Harnstoffbestimmung ergab laufend steigende Werte. Bei 220 mg% Harnstoff war der Kreatininwert über 20 mg pro Liter angestiegen. Bis zum folgenden Tag gab es eine Erhöhung des Harnstoffes auf 320 mg%, während der Kreatininwert gegenüber dem Vortag unverändert blieb. Einen Tag später starb das Tier infolge Kreislaufschwäche, ohne daß ausgeprägte urämische Symptome vorhanden gewesen wären. Nach H o f f (14) sterben oft Nierenkranke an Herzschwäche, obwohl noch keine starken urämischen Störungen vorhanden sind, die zur Herbeiführung des Todes ausreichen würden. Zu der Kreatinin- und Harnstoffretention kam es hier sicher infolge von Harnrückstauung durch den Prostata Tumor.

Hund Nr. 6 hatte eine hochgradige Kachexie und wurde ohne Therapieversuche getötet. Er verweigerte das Futter, nahm jedoch sehr viel Flüssigkeit zu sich und zeigte einen sehr harten Puls.

Bei Fall 2 (Erbrechen, Mattigkeit, Kußmaul'sche Atmung, verminderter Appetit) sah ich bei einer weiteren Kreatininbestimmung nach drei Tagen einen Anstieg desselben auf annähernd 50 mg pro Liter. Ob sich in dieser Zeit der Harnstoffwert verändert hat, ist nicht bekannt. Hier konnte der weitere Verlauf und der Ausgang der Erkrankung ebenso wie bei Fall 4 (starker Durst, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Mattigkeit) und Fall 7 (vermehrter Durst, Mattigkeit) nicht beobachtet werden. Die Hunde Nr. 3 und 5 (blutiger Durchfall, Erbrechen) konnten nach einschlägiger Therapie gebessert aus der Klinik entlassen werden. Bei Hund Nr. 8

erhöhte sich der Harnstoffgehalt innerhalb sechs Tagen von 44 auf 240 mg% (am fünften Tage 192 mg%). Er zeigte Erbrechen, starken Durst und urinösen Mundgeruch und einen Titer 1 : 1000 von *Leptospira canicola*. Der Kreatinin-gehalt betrug am dritten Tag fast 50 mg pro Liter. Über den Ausgang der Leptospirose dieses Hundes ist nichts bekannt.

Von den acht Hunden starb einer. Über den Ausgang der Krankheiten von 4 Patienten konnte ich nichts erfahren. Zwei Hunde konnten gebessert entlassen werden. Ein Tier wurde wegen hochgradiger Abmagerung eingeschläfert.

Steigt der Kreatininblutspiegel auf über 20 mg pro Liter an, dann können wir von einer mittelgradigen Niereninsuffizienz sprechen. Die vergleichenden Untersuchungen des Blutes auf seinen Harnstoffgehalt bestätigen das. Für die Beurteilung des Grades der Nierenschwäche ergibt sich, daß bei Kreatininwerten, die über 20 aber weniger als 50 mg pro Liter betragen, noch gewisse Aussichten auf Heilung oder wenigstens auf Besserung des Zustandes bestehen. Die Prognose ist also noch nicht ungünstig. Treten jedoch andere, den Allgemeinzustand wesentlich verschlechternde Krankheiten hinzu oder bestanden solche Krankheiten schon vor Auftreten der Niereninsuffizienz, dann kann der Tod des Tieres sehr rasch und unverheißt eintreten. Für solche Krankheiten kommen in Betracht: Herz- und Kreislaufschwäche, schwere Lebererkrankungen, innere Krankheiten, die zu hochgradiger Abmagerung führen u.a.

Kreatininbestimmung im Blut von Hunden mit verschiedenen Krankheiten

a) Werte über 20 mg Kreatinin pro Liter

Nr.	Signalement:	Harn- stoffgeh. in mg%:	Kreati- ningeh. in mg/l:	Harnbefund:
1	Neufundländer ml., 8 Jahre	56	über 20	
2	Schäferhund-Ba- sang, wbl. 8 1/2 Jahre	16	über 20	
3	Schäferhund ml., 9 Jahre	12	über 20	1033; 5, E++, Z+, Er+, L++++, Blz++, Bakt+++++

Das Tier Nr. 1 zeigte bei Harnstoffbestimmungen am 8.12.1956 64 mg%, am 6.1. 1957 80 mg% und am 14.1.1957 56 mg%, während an diesem Tag über 20 mg Kreatinin pro Liter gefunden wurden. Bei dem Hund wurde ein Herzklappenfehler diagnostiziert. Vielleicht handelte es sich hier um eine beginnende Dekompensation des Herzklappenfehlers. Bei Menschen treten nach H a l l m a n n (13) bei kardialer Dekompensation Kreatininerhöhungen auf. Es könnte hier aber auch eine beginnende Niereninsuffizienz vorgelegen haben, die der Kreatininblutspiegel schon frühzeitig anzeigte.

Bei Nr. 2 gab der Besitzer vermehrten Durst des Tieres an; das Tier war jedoch wegen einer Otitis externa vorgestellt worden.

Der Hund Nr. 3 hatte Diabetes mellitus. Auffallend war hier die große Ähnlichkeit der klinischen Erscheinungen mit denen bei einer Urämie. Beim Menschen treten beim diabetischen Koma Erhöhungen des Blutkreatiningehaltes auf (F r a n k e, 10).

b) Werte über 10 mg Kreatinin pro Liter

Nr.	Signalemente	Harnstoff- geh. in mg%:	Kreatinin- geh. in mg/l:	Krankheit, Symptome und Harnbefund:
1	Schäferhund ml. 8 Jahre	20	fast 20	früher Hämaturie, starker Durst, Erbrechen; 1008; 6,5, E+++ ,Blz+, Er+
2	Riesenschnauzer wbl., 9 Jahre	18	fast 20	Diabetes insipidus; 1002; 6,5
3	Schäferhund wbl. 6 Jahre	32	20	Diabetes mellitus; 1039; 6, Z++.
4	Fox-Terrier ml. 10 Jahre	46	zwischen 10 u. 20	starker Durst, Indigestion, Herzfehler
5	Dogge ml. 5 Jahre	40	zwischen 10 u. 20	Nephropathie, starker Durst; 1016; 7, E+, Blz+, Nz+, L+, Bakt++
6	Dackel ml.	44	20	Erbrechen, Durchfall; 1023; 5,5, E++, Blz+, Bakt++
7	Fox-Bastard ml. 9 Jahre	22	über 10	Struma, Herzklappenfehler
8	Dackel ml. 10 3/4 Jahre	96	über 10	Prostatahypertrophie, blutiger Kot;
9	Dackel ml. 5 Jahre	60	fast 20	1017; E++, Er+, gr.Zyl++, Blz+, Bakt++
10	Schäferhund ml. 4 1/2 Jahre	40	über 10	Hämaturie; 1015; /, E++, Er+, L++, Nz++, Bakt++
11	Dogge wbl. 6 Jahre	24	über 10	Cystitis; 1028; 9, E++, Hb++, L++, Blz+, Bakt+++, T+
12	Schäferhund ml. 7 Jahre	54	20	Nephropathie
13	Scotch-Terrier ml., 8 Jahre	16	20	Erbrechen, Durst, Poly- urie; 1015; 7,5, Bakt+++

In den beiden vorausgehenden Tabellen sind Tiere aufgeführt, bei denen auf Grund der Krankheiten und klinischen Erscheinungen oder im Zusammenhang mit den Harnbefunden möglicherweise Kreatinin- und Harnstoff erhöhungen im Blut zu erwarten waren. Es wurden auch solche Krankheiten berücksichtigt, bei denen Kreatinin erhöhungen beim Menschen vorkommen.

Die Blutuntersuchungen verliefen bei allen Patienten, mit Ausnahme einiger

unbedeutender Erhöhungen, negativ. Eine geringe Harnstoffvermehrung im Blut wies nur Fall 8 auf, da nach M e t h n e r (21) Harnstoffwerte, die mit dem Ureometer nach Kowarski ermittelt worden sind, erst ab 60 mg% einen Anstieg des normalen Blutharnstoffspiegels bedeuten. Kreatininwerte von nahezu 20 mg pro Liter lassen höchstensfalls auf eine geringe Störung der Kreatinin-Clearance schließen. Außer bei den in den Tabellen vermerkten Hunden bestimmte ich im Blut von 56 anderen das Kreatinin. Größtenteils waren es Patienten, die an äußeren Erkrankungen (Hautkrankheiten, Otitiden u.ä.) litten; 16 waren gesunde Hunde. Im einzelnen fand ich folgende Werte:

bei 28 Hunden 10 mg pro Liter

bei 16 Hunden über 10 mg pro Liter

bei 11 Hunden zwischen 10 und 20 mg pro Liter

bei 1 Hund fast 20 mg pro Liter

Das Ergebnis der Untersuchungen des Blutes von gesunden Hunden und von solchen mit verschiedenen Krankheiten war, daß der normale Kreatiningehalt des Blutes bei Hunden durchschnittlich etwas über 10 mg pro Liter liegt. Von einer wirklichen Erhöhung oder Retention des Kreatinins glaube ich erst dann sprechen zu können, wenn die mit dieser angewandten Methode festgestellten Werte näher an 20 als an 10 mg pro Liter liegen. Die Grenze zwischen normalen und erhöhten Kreatininwerten dürfte also ungefähr bei 15 mg pro Liter liegen.

Zuletzt seien noch 3 Patienten aufgeführt, bei denen ich mit der Bestimmung des Kreatinins auf Schwierigkeiten stieß, da deren Blutserum bereits eine erhebliche Verfärbung zeigte. Die Sera hatten nicht mehr die normale hell-gold-gelbe Farbe, sondern waren nahezu orange verfärbt. Bei der Harnuntersuchung stellte sich in zwei Fällen das Vorhandensein von Bilirubin heraus, das durch Anhäufung im Blut die abnorme Verfärbung des Serums bewirkt hatte.

Nr.	Signalement:	Harn- stoffgeh. in mg%:	Symptome, Harnbefund:
1	Irish-Setter ml. 2 1/2 Jahre	540	Ikterus, Apathie; lo15; 5, Et, G+, Nz+++, Blz+, Er+, L+, Bakt+++
2	Boxer ml. 6 Jahre	260	Durchfall, Erbrechen; lo12; 6, Et+, G+, Blz++, Nz+, Er+, L+++
3	Schäferhund wbl. 7 Jahre	156	Mattigkeit, blutiger Durchfall

Sehr auffallend ist bei Nr. 1 und 2 ein rapider Anstieg des Harnstoffes vor dem Tod (bei Nr. 1 in einem Tag von 290 auf 540 mg% und bei Nr. 2 in einer Woche von 16 auf 260 mg%). Der weitere Verlauf der Krankheit bei Nr. 3 konnte nicht beobachtet werden.

Bei Krankheiten, die eine pathologische Verfärbung des Serums mit sich bringen, wie Ikterus gravis, Hämoglobinämie und zum Teil das hepatorenale Syndrom, versagt diese Kreatininbestimmungsmethode, um eine gleichzeitige Niereninsuffizienz festzustellen.

D. Diskussion

Bei meinen Untersuchungen des Blutserums an Urämie erkrankter Hunde stellte sich heraus, daß allein mit Hilfe des Blutkreatininwertes wesentliche Voraussetzungen über den Verlauf der Krankheit gemacht werden können.

Betrugen die Kreatininwerte im Blut 100 oder mehr mg pro Liter, so lagen in jedem Fall die zum Vergleich ermittelten Harnstoffwerte über 400 mg%. Die Harnstoffwerte wiesen hierbei starke Schwankungen auf, während der Kreatininblutspiegel konstant bei 100 mg pro Liter lag. In drei der vier Fälle mit mehr als 100 mg Kreatinin pro Liter zeigten sich auch außergewöhnlich hohe Harnstoffwerte (800, 900 und 1040 mg%).

Bei Kreatininwerten im Bereich zwischen über 50 und weniger als 100 mg pro Liter wiesen die verglichenen Harnstoffwerte einen Schwankungsgrad zwischen 200 und 680 mg% auf. Kreatininwerte über 50 mg pro Liter bedeuten aber bereits eine ernste Störung der Nierenfunktion. Dies wird in erster Linie daraus klar, daß alle Hunde, deren Blutserum mehr als 50 mg Kreatinin pro Liter aufwies, entweder starben oder eingeschläfert werden mußten. Werden zum Beispiel schon bei 200 mg% Harnstoff im Blut gleichzeitig über 50 mg Kreatinin pro Liter Blut festgestellt, dann dürfte es sich um eine der Harnstofferrhöhung vorausseilende Kreatininretention im Blut handeln, wie sie von verschiedenen Autoren beim Menschen beschrieben wurde (P o p p e r und M a n d e l, 25, G r o s s e - B r o c k h o f f, 11). Dies zeigen besonders zwei Fälle mit relativ niedrigen Harnstoffwerten im Blut recht deutlich (Seite 18). Außerdem stellte ich bei zwei weiteren Hunden mit normalen Blutharnstoffwerten bereits einen erhöhten Kreatininblutspiegel fest (Seite 22).

Über den zu erwartenden Ausgang einer Urämie beim Hund orientiert uns die Höhe des Blutkreatininspiegels besser als der Harnstoffgehalt des Blutes. Aus meinen Untersuchungen geht hervor, daß die Urämie nicht unbedingt erst bei Harnstoffwerten über 500 mg% tödlich verläuft, sondern bereits bei wesentlich niedrigeren Werten zum Tod führen kann. Ab Kreatininwerten im Blutserum von über 50 mg pro Liter besteht im Verlauf einer Urämie keine Aussicht auf Heilung mehr.

Bei Kreatininwerten über 20 mg bis 50 mg pro Liter besteht auf Grund der Untersuchungsergebnisse bereits eine mittelgradige Niereninsuffizienz. Das zeigen auch die Harnstoffwerte an, die sich zwischen 120 und 360 mg% bewegen. Die Prognose ist hier aber noch nicht ungünstig, vorausgesetzt, daß keine den All-

gemeinzustand verschlechternde Krankheiten hinzutreten.

Es ist anzunehmen, daß man in Kreatininwerten, die näher bei 10 mg pro Liter liegen, einen Maßstab hat für den normalen Kreatiningehalt des Blutes. Liegen die Werte des Kreatinins näher bei 20 mg pro Liter, dann kündigt sich bereits eine Retention im Blut an.

Die Schwere der Urämie war nie aus dem Harnbefund ersichtlich. Nur das spezifische Gewicht war bei Kreatininwerten über 50 mg pro Liter in jedem Fall erniedrigt. Ich konnte keine parallele Zunahme der Urämiesymptome mit der Höhe der Kreatinin- und Harnstoffwerte im Blut beobachten.

Bei geringen Blutkreatininerhöhungen wird aus den Untersuchungen nicht immer klar, ob die Steigerung allein auf beginnender Niereninsuffizienz beruht oder ob andere, zum Teil beim Menschen dafür bekannte Erkrankungen die schwachen Kreatininvermehrungen ausmachen. Der Beginn einer Niereninsuffizienz dürfte durch die Harnstoffbestimmung leichter zu erfassen sein. Wesentliche Steigerungen des Kreatininblutspiegels pflegen beim Hund nur bei Niereninsuffizienz aufzutreten.

E. Zusammenfassung

1. Auf die Bedeutung der Kreatininbestimmung und ihren Vorzug gegenüber der Ermittlung anderer Reststickstofffraktionen bei Diagnose und Prognose der Niereninsuffizienz wird hingewiesen. Die Beziehungen einzelner Reststickstofffraktionen zueinander werden ebenfalls beleuchtet.
2. Mit einer auf die Jaffé'sche Farbreaktion aufgebauten Methode wurde Kreatinin im Hundeblutserum bestimmt und mit den Blutharnstoffwerten, die mit dem Ureometer nach Kowarski ermittelt wurden, verglichen.
3. Vergleichende Untersuchungen über die Höhe des Kreatinin- und Harnstoffgehaltes des Blutes wurden angestellt bei:

28 Hunden mit hochgradiger Urämie

8 Hunden mit mittelgradiger Niereninsuffizienz

16 Hunden mit verschiedenen Krankheiten.

Kreatininbestimmungen wurden außerdem vorgenommen bei:

40 Hunden mit verschiedenen Krankheiten

16 gesunden Hunden.

4. Das Blutserum von 3 Hunden war pathologisch verfärbt, so daß die Kreatininbestimmungsmethode nicht angewendet werden konnte, da diese eine Farbreaktion darstellt.
5. Bei 18 urämischen Hunden ermittelte ich 100 mg Kreatinin pro Liter Blut und mehr. Ihre Blutharnstoffwerte schwankten zwischen 420 und 1040 mg%. Bei weiteren 10 Hunden fand ich Kreatininwerte zwischen 50 und 100 mg pro Liter. Die Harnstoffwerte des Blutes lagen zwischen 200 und 680 mg%.
6. Im Blut von 8 Hunden mit mittelgradiger Niereninsuffizienz bewegten sich die Harnstoffwerte zwischen 120 und 360 mg%, während die Kreatininwerte stets über 20 mg pro Liter betrugen.

In 3 weiteren Fällen war bei normalen Harnstoffwerten im Blut das Kreatinin auf über 20 mg pro Liter angestiegen.

7. Bei 13 Hunden mit verschiedenen Krankheiten, bei welchen auf Grund der Erfahrungen beim Menschen mit Kreatininerhöhungen zu rechnen war, betrugen die Blutkreatininwerte zwar immer über 10 mg pro Liter, überstiegen aber niemals 20 mg pro Liter. Die vergleichsweise ermittelten Harnstoffwerte im Blut lagen bis auf eine Ausnahme im normalen Bereich.

8. Den Kreatiningehalt des Blutes allein bestimmte ich außerdem bei 56 nieren-gesunden Hunden und fand im einzelnen folgende Werte:

bei 28 Hunden 10 mg pro Liter

bei 16 Hunden über 10 mg pro Liter

bei 11 Hunden zwischen 10 und 20 mg pro Liter

bei 1 Hund fast 20 mg pro Liter.

9. Die Schnellmethode der Kreatininbestimmung erweist sich als brauchbar für die Beurteilung der Urämie beim Hund. Aus der Höhe des ermittelten Blutkreatininspiegels kann die Diagnose der Urämie gesichert und eine zuverlässige Prognose gestellt werden. Von anderen, mit ähnlichen Symptomen verlaufenden Krankheiten ist eine Harnvergiftung mittels Bestimmung des Kreatinins im Blut sicher abzutrennen.

F. Verzeichnis des Schrifttums

1. Becher, E.: Wie können wir das Schicksal einer Nierensklerose
frühzeitig aus dem chem. Blutbefund erkennen?
Münch. med. Wochenschr. 77, 478 (1930)

- Ders.: Nierenkrankheiten, 2. Bd., G. Fischer-Verlag
194 (1947)

2. Behre, I.A. u.
 Benedict, St.R.: Journal biol. Chemie 52, 11 (1922)

3. Benedict, St.R. u.
 Osterberg, E.: J. of biol. Chemie 48, 51 (1921)

4. Bohn, H. u.
 Hahn, F.: Über das wahre und falsche Kreatin und Kreatinin
des Blutes. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 125,
H. 5 (1933)

5. Bötcher, J.: Vergleichende Untersuchungen über die Höhe des
Reststickstoff- u. Indikanspiegels bei den Nie-
renerkr. der Hunde u. ihre Bedeutung für die
Diagnose u. Prognose. Diss. Berlin (1952)

6. Brod, J.: Prakt. Ausnützung der modernen Nierenphysiologie.
Münch. med. Wochenschr. 96, 908 (1954)

7. Feigl, J. u.
 Weise, W.: Fraktionierung des Reststickstoffes v. Blut u.
Serum. Handbuch der biologisch. Arbeitsmethoden
(herausgegeben v. E. Abderhalden) Abt. IV,
Teil 4 (1927)

8. Feldke, H.: Zur Klinik der Nierenerkr. Med. Klin. 49,
2. Halbj. Nr. 48, 1933 (1954)

9. Folin, O.: Zeitschrift für physiolog. Chemie 41, 222 (1904)

10. Franke, H.: Klin. Laboratoriumsmeth.
Verlag Walter de Gruyter u. Co., Berlin W 35
(1952)

11. Grosse-Brockhoff, F.: Patholog. Physiologie. Springer-Verlag, Berlin
Göttingen Heidelberg, 258 (1950).

12. Hahn, A. u.
 Meyer, G.G.: Zeitschr. f. Biologie 76, 247 (1922)

27. Riesser: Zeitschr. f. physiolog. Chemie 120, 189 (1922)
28. Scheunert, A. u. Trautmann, A.: Lehrbuch der Veterinärphysiologie. Paul Parey-Verlag, Berlin, 288 (1957)
29. Scheunert, A. u. Pelchrzim v., H.: Biochemische Zeitschrift 139, 1 (1923)
30. Schwalb, H. u. Hensel, H.: Die endogene Kreatinin-Clearance u. ihre klin. Bedeutung als Nierenfunktionsprüfung. Med. Klinik 47, Nr. 43, 1421 (1952)
31. Volhard, F. u. Becher, E.: Im Handbuch der biolog. Arbeitsmeth. (Herausgeb. E. Abderhalden), Verlag Urban Schwarzenberg, Berlin-Wien, Abt. IV, Teil 5, II (1929)
32. Wirth-Diernhofer: Lehrbuch der inneren Krankh. der Haustiere. Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart, 245 (1950)
33. De Vries u. van Daatselaar: In der klinischen Diagnostiek, Deel I, von E. Gorter u. W.C. De Graaff, Verlag H.E. Stenfert, Kroese N.V. - Leiden (1955)

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor
Dr. K. U l l r i c h für die Über-
lassung des Themas und die Durchsicht
der Arbeit meinen aufrichtigen Dank aus-
sprechen.

G. Lebenslauf

Am 30. Januar 1929 wurde ich als zweites Kind des 1944 im Osten gefallenen Volksschullehrers Adolf Mauer und seiner Ehefrau Erna, geborene Netschert, in Böttigheim, Kreis Marktheidenfeld in Unterfranken geboren.

1949 erhielt ich an der Oberrealschule für Jungen in Schweinfurt das Reifezeugnis und studierte anschließend 1949/50 an der Hochschule Bamberg zwei Semester Naturwissenschaft.

Im Oktober 1951 legte ich nach zweijähriger landwirtschaftlicher Lehrzeit die landwirtschaftliche Gehilfenprüfung mit Erfolg ab.

Mit dem tierärztlichen Studium begann ich im Wintersemester 1951/52 an der Universität München, wo ich mein Studium im Oktober 1956 mit der tierärztlichen Prüfung abschloß.

Am 18. September 1957 erhielt ich meine Bestallung als Tierarzt, nachdem ich die Praktikantenzeit bei den Tierärzten Dr. Otmar und Dr. Helmut Fischer in Bad Kissingen in Unterfranken abgeleistet hatte.

